

氏名	高原 政 宏
授与した学位	博 士
専攻分野の名称	医 学
学位授与番号	博甲第 4889 号
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 25 日
学位授与の要件	医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻 (学位規則第 4 条第 1 項該当)

学位論文題目	IL-7 promotes long-term <i>in vitro</i> survival of unique long-lived memory subset generated from mucosal effector memory CD4 ⁺ T cells in chronic colitis mice (IL-7は、慢性腸炎マウス由来の粘膜内CD4 ⁺ エフェクターメモリーT細胞から、長期生存能を有するメモリーサブセットの生存を <i>in vitro</i> において促進する)
--------	--

論文審査委員	教授 鵜殿 平一郎 教授 合地 明 准教授 大橋 俊孝
--------	-----------------------------

学位論文内容の要旨

腸炎惹起性メモリーCD4⁺T 細胞は、炎症性腸疾患の病因として重要である。近年、長期生存能、自己複製能が高いメモリー幹細胞が人、マウスで同定されたが、同様なサブセットが慢性腸炎モデルマウスで存在するかどうかは不明である。そこで、我々は腸炎惹起性メモリーCD4⁺T 細胞から生存能/腸炎惹起能が高い細胞を同定することを試みた。

腸炎惹起性メモリーCD4⁺T 細胞をメモリーCD4⁺T 細胞の維持因子である IL-7 単独で培養したところ、8 週間以上培養可能であった。培養後の細胞は Bcl-2, integrin- α 487, CXCR3, CD25 を高発現し、*in vitro* におけるサイトカイン産生能は T_{CM} に類似していた。IL-7 単独で 4 週培養した細胞と 8 週培養した細胞では後者の方が、腸炎誘導能が強かった。

IL-7 単独添加による新規培養法を樹立し、生存能/腸炎惹起能の高い新たなメモリーサブセットを同定した。このサブセットは、炎症性腸疾患の新たな治療ターゲットとなりうる可能性が示唆される。

論文審査結果の要旨

本研究は、制御性 T 細胞を除去した CD4T 細胞集団を SCID マウスに移入して発症する炎症性大腸炎モデルにおいて、lamina propria に出現する腸内細菌叢特異的なエフェクターメモリー (TEM) CD4T 細胞の IL-7 による *in vitro* 長期培養を試みた研究である。8 週間に及ぶ培養が可能であり、その結果 TEM からセントラルメモリー T (TCM) 細胞に似た細胞集団に変化すること、長期培養の方が短期培養よりも大腸の炎症惹起能が高いこと、細胞表面形質として CXCR3, Bcl2, インテグリン α 4 β 7, CD25 の発現が高い集団となり、IL-2 産生能が高くなることが明らかとなった。この TCM 様細胞集団をさらに SCID マウスに養子移入すると lamina propria の中で再び TEM に変化する。即ち TCM と TEM は互いに可逆的に移行しうる可能性があるものの、大腸壁内で真にエフェクターとなりうるのは TEM であることが示唆され、将来的にこれらの細胞集団を標的とした根本的治療法開発への糸口を見つけたと認められる。

よって本研究者は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。